

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication :

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 850 575

DZ

②① N° d'enregistrement national :

03 01349

⑤① Int Cl<sup>7</sup> : A 61 K 7/48, A 61 K 31/59, A 61 P 17/00, 31/12, 37/00,  
B 01 F 3/08

A-5412)

ou date effective  
= date dep A1  
invent

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

②② Date de dépôt : 05.02.03.

③③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT Société en nom collectif — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 06.08.04 Bulletin 04/32.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦② Inventeur(s) : ASTRUC FANNY, ORSINI SANDRINE et BRZOKEWICZ ALAIN.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤④ COMPOSITION DE TYPE EMULSION INVERSE CONTENANT AU MOINS UN ACTIF SENSIBLE A LA PRESENCE D'EAU, ET SES UTILISATIONS EN DERMATOLOGIE.

⑤⑦ La présente invention concerne une composition contenant au moins un actif sensible à la présence d'eau, caractérisée en ce que la composition est une émulsion inverse contenant une phase hydrophile dispersée glycolique ou hydroglycolique, une phase continue lipophile et un émulsifiant de HLB compris entre 2 et 7.

Cette émulsion inverse permet d'éviter la cristallisation de l'actif et/ou sa dégradation chimique tout en ayant une bonne stabilité et en étant bien tolérée.

voir ex 4 et 5

FR 2 850 575 - A1



L'invention concerne une nouvelle composition de type émulsion inverse contenant au moins un actif sensible à la présence d'eau, et ses utilisations en cosmétique et en dermatologie.

- 5 La peau humaine est constituée de deux compartiments, à savoir un compartiment profond, le derme, et un compartiment superficiel, l'épiderme.

Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire  
10 composée elle-même principalement de collagène, d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Il contient également des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses.

- 15 L'épiderme est en contact avec l'environnement extérieur. Son rôle consiste à protéger l'organisme de la déshydratation et des agressions extérieures, qu'elles soient chimiques, mécaniques, physiques ou infectieuses.

L'épiderme humain naturel est composé principalement de trois types de cellules qui  
20 sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau.

Les cellules constituant l'épiderme sont délimitées par un domaine lipidique. Les lipides  
25 épidermiques sont synthétisés principalement dans l'épiderme vivant. Ils sont essentiellement constitués de phospholipides, de sphingolipides, de cholestérol, d'acides gras libres, de triglycérides, d'esters du cholestérol et d'alcanes. Au cours de la différenciation cellulaire, les phospholipides dont le rôle consiste à élaborer la structure fluide des membranes cellulaires des couches vivantes de l'épiderme, sont  
30 peu à peu remplacés par un mélange composé en majeure partie d'acides gras, de cholestérol et de sphingolipides; constituants essentiels de la couche cornée de l'épiderme (stratum corneum).

Les lipides du ciment inter-cornéocytaire de la peau, et notamment les céramides, sont  
35 organisés en bi-couches lamellaires ou feuilletés et participent à la cohésion du stratum

corneum en vue de maintenir l'intégrité de la barrière et son rôle protecteur, antipénétration et anti-irritation notamment.

5 De nombreux actifs présentent la difficulté d'être très faiblement solubles dans les solvants cosmétiques ou pharmaceutiques couramment utilisés, notamment l'eau, et sensibles à un environnement aqueux. Cette sensibilité à l'eau peut conduire à une instabilité chimique de l'actif et/ou à une cristallisation de l'actif initialement solubilisé. Cette sensibilité à l'eau limite donc leur formulation dans des compositions cosmétiques ou dermatologiques appliquées par voie topique ou orale.

10

Les phénomènes de dégradation chimique et/ou de cristallisation de l'actif en présence d'eau ont pour conséquence une perte d'efficacité et une incertitude quant à la dose d'actif mise en œuvre lors de son utilisation, ce qui va à l'encontre de l'objectif recherché. En outre, cette dégradation de l'actif et/ou sa cristallisation peuvent modifier  
15 la stabilité globale des compositions ainsi que leur aspect.

La forme galénique la plus couramment utilisée aujourd'hui en dermatologie est l'émulsion huile dans eau dans laquelle l'actif est préférentiellement solubilisé dans la phase lipophile. Mais cette solution reste peu satisfaisante car pour répondre à un  
20 objectif de concentration en actif ayant une efficacité thérapeutique quantifiable, il faudrait des concentrations en huiles solvantes très élevées, conduisant à des produits sans aucun doute peu agréables à utiliser, du à leur toucher collant, instables physiquement et tout en restant limités en concentration d'actif.

D'autre part, la solubilisation de l'actif dans la phase interne de l'émulsion limite sa  
25 libération, la phase aqueuse ou hydroglycolique externe constituant pour l'actif une barrière physique à sa libération et sa diffusion vers les assises cutanées.

Une autre possibilité est de solubiliser l'actif dans la phase hydrophile externe de l'émulsion, dans la limite de sa solubilité dans les milieux aqueux ou hydroglycoliques.  
30 Mais cette solution ne permet pas de résoudre les problèmes de stabilité chimique rencontrés, car l'activité en eau de l'émulsion reste très élevée.

La substitution de tout ou partie de la phase aqueuse par un ou plusieurs glycols conduirait à des formulations cosmétiquement peu acceptables. Il est en effet connu de l'homme du métier qu'au delà de 20% de glycol, la formulation est cosmétiquement

peu acceptable de par son toucher collant, et dont la stabilité physique ne serait pas garantie.

- 5 L'élaboration d'une émulsion inverse (par émulsion inverse, on entend une émulsion de type : phase hydrophile dispersée dans phase lipophile) comme alternative n'était pas évidente pour l'homme du métier compte tenu des difficultés connues de formuler des actifs présentant des problèmes d'instabilité chimique et/ou de cristallisation dans l'eau.
- 10 L'utilisation d'agents solubilisants hydrophiles comme le propylène glycol n'était également pas naturelle pour l'homme du métier compte tenu que les fortes concentrations nécessaires n'étaient pas favorables à une bonne stabilité physique de la formule et à un toucher cosmétique acceptable.
- 15 L'obtention d'une bonne tolérance avec des solubilisants comme le propylène glycol n'était également pas évidente car il a été montré chez l'homme des phénomènes d'intolérance cutanée, par exemple chez l'homme sain (Motoyoshi et al ,Cosmet and toiletries, 99, 83-89, 1984).
- 20 Il existait donc un besoin d'une composition permettant de répondre à un ou plusieurs des aspects suivants : disposer d'une bonne stabilité de la formule au froid et à la chaleur, en particulier quant au maintien de la taille des globules et à l'absence de déphasage, avoir une bonne résistance de l'actif vis-à-vis des phénomènes d'oxydation, permettre une bonne stabilité chimique de l'actif et une bonne disponibilité
- 25 de celui-ci pour la peau, présenter une bonne tolérance cutanée. Il est également utile de pouvoir disposer d'une composition autorisant une forte fraction volumique dispersée. Il est par ailleurs utile que la préparation de telles compositions bénéficie d'un mode de préparation avantageux.
- 30 Or la Demanderesse a mis au point de façon surprenante une formulation de type glycol dans huile qui permet de s'affranchir des différents problèmes liés aux aspects mentionnés ci-dessus en permettant notamment de disposer d'une bonne stabilité physique de la composition en tant que telle mais aussi de permettre une bonne stabilité chimique et disponibilité de l'actif qu'elle contient. La composition selon

l'invention a également l'avantage de présenter une bonne tolérance cutanée et d'autoriser une forte fraction volumique dispersée.

5 L'invention se rapporte donc à une composition contenant au moins un actif sensible à la présence d'eau, caractérisée en ce que la composition est une émulsion inverse contenant une phase hydrophile dispersée glycolique ou hydroglycolique, une phase continue lipophile et un émulsifiant de HLB compris entre 2 et 7.

10 Par le terme HLB, on entend le Rapport Hydrophile/Lipophile ou « Hydrophilic/Lipophilic Balance (HLB) » qui correspond à l'équilibre entre la dimension et la force du groupe hydrophile et la dimension et la force du groupe lipophile de l'émulsifiant.

15 L'invention permet également d'obtenir une bonne libération /pénétration de l'actif au niveau des différentes assises cutanée, conduisant à une bonne disponibilité de l'actif dans la peau, celui-ci étant utilisé sous forme solubilisée.

20 Par forme solubilisée, on entend une dispersion à l'état moléculaire dans un liquide, aucune cristallisation de l'actif n'étant visible à l'œil nu ni même au microscope optique en polarisation croisée.

25 La formulation des actifs solubilisés dans une phase glycolique ou hydroglycolique en émulsion inverse selon l'invention permet ainsi, de manière surprenante de s'affranchir des problèmes de stabilité chimique et de cristallisation couramment rencontrés en formulation avec le type d'actif utilisés selon l'invention.

30 La présente invention consiste donc à préparer des émulsions inverses, contenant une phase hydrophile glycolique ou hydroglycolique, parfaitement stables (taille des globules et viscosité), même à forte fraction volumique dispersée, ne montrant aucune dégradation chimique et/ou cristallisation de l'actif.

La présente invention concerne également la préparation d'émulsions inverses contenant un actif solubilisé dans la phase lipophile de l'émulsion, et présentant une bonne stabilité physico-chimique, et aucune cristallisation de l'actif.

Par actif sensible à la présence d'eau et à formuler dans une composition selon l'invention, on entend des actifs tels ceux de la famille des stéroïdes, des prostaglandines, des caroténoides, des rétinoïdes synthétiques, des dérivés de vitamine D, des tétracyclines, du minoxidil ou de ses analogues.

5

Les actifs préférés selon l'invention sont les dérivés de vitamine D.

Par dérivés de Vitamine D, on entend des composés qui présentent des propriétés biologiques analogues à celles de la vitamine D, notamment les propriétés de transactivation des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), telles qu'une activité  
10 agoniste ou antagoniste vis-à-vis de récepteurs de la vitamine D ou de ses dérivés. Par vitamines D ou leurs dérivés on entend, par exemple, les dérivés de la vitamine D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (calcitriol).

A titre d'exemples non limitatifs de composés actifs préférés selon l'invention, on peut  
15 citer ceux décrits et revendiqués par la demanderesse dans les demandes de brevet WO 00/26167, WO 00/65293 et, plus particulièrement, le (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol.

La composition selon l'invention est de préférence adaptée à une application topique  
20 sur la peau, les phanères et/ou les muqueuses. Elle renferme généralement un milieu physiologiquement acceptable et une quantité de composé actif suffisante pour obtenir l'effet recherché. La proportion pondérale d'actif, par rapport au poids total de la composition peut ainsi être comprise entre 0,001% et 20% (poids/poids), par exemple entre 0,1 et 20%, en particulier entre 0,2 et 10%, notamment entre 0,2 et 4%, par  
25 exemple entre 0,2 et 2%.

Les glycols à considérer dans la présente invention peuvent être définis comme des alkylène ou des poly alkylène glycols. A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les alkylènes et polyalkylènes glycols (C1 à C6) tel que l'éthylène glycol, le polyéthylène  
30 glycol (2 à 20 monomères), le propylène glycol, le dipropylène glycol, le butylène glycol, le pentylène glycol, l'hexylène glycol. Ils peuvent être oxyéthylénés ou non (2 à 50 OE). Les préférés selon l'invention, sont l'hexylène glycol, le propylène glycol et le dipropylène glycol, et le polyéthylène Glycol 400 (PEG 400).

Les glycols utilisables selon l'invention auront avantageusement comme paramètre de solubilité un  $\delta_p$  inférieur à 10 étant entendu que les 3 paramètres de solubilité de Hansen :  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  et  $\delta_h$  caractérisent, pour un constituant donné, les énergies correspondant respectivement aux interactions dispersives, polaires et de type liaisons

5 hydrogène existant entre les molécules de ce constituant,  $\delta_p$  caractérisant plus particulièrement les forces d'interaction de Debye entre dipôles et étant fonction du nombre d'atomes d'oxygène dans la formule du constituant donné (S. paint Technology, 30, 195, 1967, « The three dimensional solubility parameter -Key to paint component affinities »).

10

Comme composés lipophiles utilisables pour constituer la phase grasse continue des émulsions selon l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de paraffine), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées

15 (cyclométhicone, diméthicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut également utiliser des alcools gras tels que l'alcool cétylique, les alcools de Guerbet, en particulier l'octyldodecanol connu sous l'appellation Eutanol G, des acides gras, des cires, des gommes et en particulier les gommes de silicone.

La phase grasse pourra également être constituée de mono, di ou triesters d'origine

20 synthétique, linéaires ou ramifiés, en particulier myristate ou palmitate d'isopropyle, ou caprylic/capric triglycérade (Miglyol 812 ).

De façon préférée, on utilise des composés non oxydables pour constituer les huiles de la phase lipophile continue, qui sont préférentiellement choisies parmi celles de type siliconé, celles de type ester ou celles de type minéral.

25 Les composés entrant dans la composition de la phase lipophile de l'émulsion auront comme paramètre de solubilité de Hansen un  $\delta_p$  inférieur à 5, et par exemple compris entre 0 et 2.

D'autre part, afin d'éviter toute cristallisation du principe actif, le paramètre de solubilité global de la phase lipophile :  $\delta_t = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2}$  aura une valeur inférieure à 20, par

30 exemple entre 10 et 20, et de préférence entre 12 et 18.

La fraction volumique de la phase hydrophile dispersée dans l'émulsion selon l'invention va de 10 à 90% par rapport au volume total de l'émulsion. Elle peut être exclusivement glycolique ou hydroglycolique. La proportion volumique de glycols (par

rapport au volume total de la phase dispersée) se situe entre 10 et 100%, par exemple entre 30 et 100%, en particulier entre 60 et 100%, et de préférence entre 80 et 100%.

En vue d'une application cosmétique, on utilisera de préférence entre 30 et 50% de  
5 glycols (proportion par rapport au volume total de la phase dispersée).

Il est également possible de caractériser un mode de réalisation préféré de l'invention en se rapportant à l'activité en eau ( $a_w$ ) de la phase hydrophile dans la composition selon l'invention.

10

L'invention se rapporte ainsi également, de façon particulière, à une composition telle que définie précédemment, caractérisée en ce que l'activité en eau  $a_w$  de la phase hydrophile est inférieure à 0,85.

15 L'activité en eau  $a_w$  d'un milieu contenant de l'eau est le rapport de la pression de vapeur d'eau du produit «  $P_{H_2O}$  produit » et de la pression de vapeur de l'eau pure «  $P_{H_2O}$  pur » à la même température. Elle peut être exprimée aussi comme le rapport du nombre de molécules d'eau «  $N_{H_2O}$  » sur le nombre de molécules totales «  $N_{H_2O} + N_{\text{corps dissous}}$  », qui tient compte de celles des corps dissous «  $N_{\text{corps dissous}}$  ».

20 Elle est donnée par les formules suivantes :

$$a_w = \frac{P_{H_2O} \text{ produit}}{P_{H_2O} \text{ pur}} = \frac{N_{H_2O}}{N_{H_2O} + N_{\text{corps dissous}}}$$

25

On peut utiliser différentes méthodes pour mesurer l'activité en eau  $a_w$ . La plus courante est la méthode manométrique par laquelle on mesure directement la pression de vapeur.

30 De manière classique, une composition cosmétique ou dermatologique a une activité en eau située autour de 0,95 à 0,99. Une activité en eau inférieure à 0,85 représente une diminution notable.

Les émulsionnants (ou tensio-actifs ou surfactants) sont des substances naturelles ou  
35 synthétiques formées d'une partie hydrophile ou polaire et d'une partie lipophile ou



apolaire. Ce sont des molécules amphiphiles puisqu'elles ont une double polarité. Les émulsionnants sont caractérisés par leur HLB ; si le HLB est élevé, la partie hydrophile est prédominante, si le HLB est faible, la partie lipophile prédomine.

- 5 Parmi ces émulsionnants, on inclut de façon préférée les émulsionnants polymériques qui se caractérisent par une masse molaire élevée et une structure non linéaire qui permet un ancrage plus important à l'interface eau/huile que celui obtenu avec les émulsionnants de type monomère.
- 10 Les émulsionnants qu'il est possible d'utiliser selon l'invention, seuls ou en mélange, sont ceux permettant de faire des émulsions inverses et ayant une HLB inférieure à 7.

D'une façon générale les émulsionnants préférés sont les émulsionnants siliconés, de type organopolysiloxanes tels que :

- 15 - E1) Poly Alkyl méthicone Copolyols (Poly alkyl méthylsiloxane oxyalkylénés éventuellement réticulés) contenant :

des chaînes Alkyle de C6 à C20, saturées ou non, linéaires ou ramifiées  
un motif Polyoxyéthyléné de 1 à 50 OE (Oxyde d'Ethylene)

et/ou

20

un motif Polyoxypropyléné de 1 à 50 OP (Oxyde de Propylène)

- E2) Poly Alkyl diméthyl méthylsiloxane oxyalkylénés contenant :

des chaînes alkyle de C6 à C20, saturées ou non, linéaires ou ramifiées  
un motif Polyoxyéthyléné de 1 à 50 OE

25

et/ou

un motif Polyoxypropyléné de 1 à 50 OP

- Les organopolysiloxanes de la composition de l'invention contiennent notamment un
- 30 ou plusieurs groupements oxyalkylénés et en particulier oxyéthylénés (OE), par exemple de 1 à 40 motifs oxyalkylénés, de préférence de 1 à 20, mieux de 10 à 20, de façon plus préférée de 12 à 20 et encore mieux de 12 à 18 motifs oxyalkylénés, pouvant former des chaînes polyoxyalkylènes et notamment polyoxyéthylènes. Ces groupements peuvent être pendants ou en bout de chaîne. Les atomes de silicium
- 35 portant ces groupements sont avantageusement au nombre d'environ 1 à 10 et mieux

de 1 à 6. La structure siliconée formant le squelette polymérique de l'organopolysiloxane à groupement(s) oxyalkyléné(s) est avantageusement une structure polydiméthylsiloxane (PDMS) dont éventuellement une partie des groupes méthyle est substituée par des groupements alkyle en C2 à C30 et de préférence en C8 à C24, et mieux de C10 à C20 ou phényle, soit en bout de chaîne soit pendants.

Avantageusement, on utilisera donc comme émulsionnants de type E1 ou E2 les émulsionnants siliconés comme les alkyl diméthicone copolyols tels que l' Abil EM-90, ou le mélange de diméthicone copolyol et cyclométhicone, vendu par la société Dow Corning sous la dénomination 3225C Formulation Aid, le laurylméthicone copolyol vendu sous le nom d'Emulsifier 10 par Dow Corning, ou des mélanges à base d'un polymère siliconé tel que le cetyl diméthicone copolyol avec du polyglyceryl-4 isostéarate et de l'hexyl laurate vendu sous le nom d'Abil WE09 par la société Goldschmidt, l'Abil EM 97 de Goldschmidt (Diméthicone copolyol & cyclométhicone), le Wacker SPG 128 VP de Wacker (cyclométhicone et octyldiméthicone méthoxy glycosyl), ou encore le Silwax WD-IS (Diméthicone copolyol iso-stearate)

E3) les mono ou polyalkylesters siloxanes, par exemple le Silwax S de Lambent (Diméthiconol stearate),

20

E4) les esters d'acide alkoxylés carboxyliques comme les alkylesters polyhydroxylés de PEG, par exemple l'Arlacel P 135 de Uniqema (PEG-30 dipolyhydroxystearate).

On utilisera de préférence les émulsionnants de HLB compris entre 2 et 7, préférentiellement un émulsionnant E/H siliconé de HLB compris entre 2 et 7, préférentiellement un émulsionnant E/H siliconé polymérique de HLB compris entre 2 et 7.

L'émulsion inverse de l'invention peut être en variante réalisée et stabilisée de façon avantageuse avec les émulsionnants ou les associations à caractère émulsionnant suivantes :

1) l'association d'un organopolysiloxane élastomère réticulé oxyalkyléné et d'un polymère poly(acide 2-acrylamido 2-méthylpropane sulfonique) réticulé et au moins partiellement neutralisé.

La composition selon l'invention contiendra notamment, exprimé en pourcentage en poids, de 0,5 à 8% d'émulsifiant, par exemple de 0,5 à 5%, de préférence entre 3 et 5%, par rapport au poids total de la composition.

5

Par ailleurs, de façon avantageuse, pour améliorer la stabilité de la dispersion, il est possible d'associer aux émulsifiants principaux décrits plus haut un ou plusieurs co-émulsifiants ayant une HLB supérieure à 6. Le rapport (co-émulsifiant/émulsifiant) sera avantageusement inférieur à 1,5 et de préférence  
10 inférieur à 0,75.

A titre d'exemple, on peut citer :

- Les alkyl ou poly alkyl esters de sorbitan polyoxyéthylénés ou non avec entre 1 et 5 chaînes alkyles entre C10 et C20 saturées ou non, ramifiées ou non, et avec de 0 à 40  
15 OE (par exemple : monolaurate de sorbitane 20 OE ou monooléate de sorbitane 20 OE (Tween 80 de Uniqema)) ;
- Les alkyl ou poly alkyl éthers ou esters polyoxyéthylénés avec entre 1 et 5 chaînes alkyles entre C10 et C20 saturées ou non, ramifiées ou non et avec de 0 à 40 OE (cétéareth-20 (Eumulgin B2 de Cognis), ou le stéareth (Brij 78) 20 OE) ;
- 20 - Les alkyl ou poly alkyl mono ou polyglucosides éthoxylés et estérifiés avec entre 1 et 5 chaînes alkyles entre C6 et C20 saturées ou non, ramifiées ou non et de 1 à 10 motifs de glucose (par exemple, le PEG-20 methylglucose sesqui stéarate (Glucamate SSE-20 de Amerchol)) ;
- Les Alkyl ou poly alkyl esters ou éthers de polyglycérol avec entre 1 et 5 chaînes  
25 alkyles entre C10 et C20 saturées ou non, ramifiées ou non et de 1 à 8 motifs glycérol (par exemple le polyglycéryl 4 – isostéarate ou le PEG-8 stéarate (Myrj 45)).

Enfin, il est possible d'ajouter de façon avantageuse dans la phase dispersée, de 0 à 10% en poids, par rapport au poids total de la formulation, d'un co-solvant de l'actif  
30 ayant une température d'évaporation inférieure à 100°C, de préférence des alcools linéaires ou ramifiés de C1 à C4 , comme l'éthanol et l'isopropanol.

De façon intéressante, la préparation de l'émulsion selon l'invention s'est avérée ne nécessiter que peu d'énergie mécanique ou thermique par rapport aux préparations  
35 d'autres émulsions inverses déjà connues.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les humectants comme la glycérine et le sorbitol, les  
5 épaississants de phase grasse, les conservateurs, les antioxydants, les électrolytes, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les absorbeurs d'odeur, les matières colorantes et les agents chélatants des métaux. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon  
10 leur nature, peuvent être introduits dans la phase lipophile ou dans la phase hydrophile. Ces adjuvants, ainsi que leurs concentrations, doivent être tels qu'ils ne nuisent pas aux propriétés cosmétiques et/ ou dermatologiques de la composition selon l'invention.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères  
15 carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras et la silice hydrophobe.

20

La composition selon l'invention a un toucher cosmétiquement acceptable, une bonne tolérance cutanée, une bonne stabilité physique, c'est à dire absence de déphasage et maintien de la taille des globules au froid (à 4°C) et à la chaleur (45°C) sur une longue durée, par exemple sur 2 mois, avec une viscosité stable sur cette période. La  
25 composition selon l'invention permet également de conférer à l'actif une bonne stabilité chimique et d'éviter sa cristallisation dans le temps.

En particulier, l'invention concerne une composition cosmétique ou dermatologique pour application topique sur la peau, les phanères et/ou les muqueuses, sous forme  
30 d'une émulsion inverse contenant une phase hydrophile glycolique ou hydroglycolique dispersée et une phase continue lipophile, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un milieu physiologiquement acceptable (c'est-à-dire compatible avec l'application topique sur la peau, les phanères et/ou les muqueuses), exprimé en pourcentage en poids :

- de 0,001 à 5% d'au moins un actif sensible à la présence d'eau et plus  
35 particulièrement d'un dérivé de vitamine D

- de 30 à 100% de glycols
  - de 0,5 à 8% d'émulsionnant de HLB compris entre 2 et 7,
  - de 0% à 5% de coémulsionnant de HLB supérieur à 6,
  - de 0 à 50% d'eau, par exemple de 0 à 20% d'eau,
- 5 Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la phase hydrophile dispersée a une activité en eau inférieure à 0,85.

L'invention s'étend également à une composition qui est une émulsion triple de type phase hydrophile/phase lipophile/phase hydrophile comportant une phase hydrophile  
10 externe, et une phase lipophile constituant avec une phase hydrophile interne une émulsion inverse (dite émulsion inverse primaire dans le cadre de cette émulsion triple) selon l'invention.

De façon avantageuse, la présente invention se rapporte à une émulsion triple de type  
15 phase hydrophile/phase lipophile/phase hydrophile où la phase hydrophile interne de l'émulsion triple a une valeur d'activité en eau inférieure ou égale à 0,85, notamment en vue d'améliorer la stabilité de l'actif présent dans la phase hydrophile interne.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, la valeur d'activité en eau  
20 inférieure ou égale à 0,85 est obtenue par incorporation d'une quantité efficace de glycol. On entend par quantité efficace une quantité suffisante de polyol pour obtenir une faible valeur d'activité en eau, c'est-à-dire une valeur d'activité en eau inférieure ou égale à 0,85.

25 Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, l'émulsion inverse primaire constitue de 20 à 35 % et plus particulièrement environ 25 % en poids de l'émulsion triple.

L'émulsion triple est préparée de manière classique par préparation de l'émulsion  
30 primaire et incorporation d'une quantité déterminée de l'émulsion primaire dans la phase hydrophile externe.

L'invention s'étend aussi à une émulsion triple de type phase hydrophile/phase lipophile/phase hydrophile comportant une phase hydrophile externe, une phase  
35 lipophile constituant avec une phase hydrophile interne une émulsion inverse (dite

émulsion inverse primaire dans le cadre de cette émulsion triple) selon l'invention comportant une phase hydrophile externe gélifiée contenant :

- 1) au moins un copolymère émulsionnant constitué d'une fraction majoritaire d'un monomère acide carboxylique monooléfiniquement insaturé en  $C_3-C_6$  ou de son anhydride et d'une fraction minoritaire de monomère ester gras d'acide acrylique, et
- 2) au moins un poly-(acide acrylamidométhyl propane sulfonique) réticulé.

Par ailleurs, selon un mode préféré de réalisation de l'invention, la phase lipophile de l'émulsion triple selon l'invention contient au moins une huile de silicone et/ou un émulsionnant siliconé.

Les copolymères émulsionnants utilisables dans l'émulsion triple selon la présente invention sont préparés en polymérisant une quantité prépondérante d'un monomère carboxylique monooléfiniquement insaturé ou de son anhydride, avec une quantité plus faible de monomère ester acrylique à chaîne grasse. On entend par chaîne grasse un radical alkyle linéaire ou ramifié, comportant de 8 à 30 atomes de carbone.

La quantité de monomère carboxylique ou de son anhydride va, de préférence, de 80 à 98 % en poids et plus particulièrement de 90 à 98 % en poids, tandis que le monomère ester acrylique est présent dans des quantités allant de 2 à 20 % en poids et plus particulièrement de 1 à 10 % en poids, les pourcentages étant calculés par rapport au poids des deux monomères.

Les copolymères émulsionnants de l'invention sont décrits dans la demande EP-A-0268164 et sont obtenus selon les méthodes de préparation décrites dans ce même document.

Les copolymères émulsionnants particulièrement préférés sont ceux présentant une viscosité mesurée au viscosimètre BROOKFIELD dans une solution d'eau à 2% et à 25° C, inférieure ou égale à 5000 cps (5 Pa.s) et plus préférentiellement de l'ordre d'environ 3000 cps (3 Pa.s).

On utilise plus particulièrement un copolymère acrylate/ $C_{10}-C_{30}$ -alkylacrylate et notamment celui vendu sous le nom PEMULEN TR 1 par la Société GOODRICH.

Le copolymère émulsionnant est utilisé dans l'émulsion triple selon l'invention en une concentration allant, par exemple, de 0,05 à 3 % et de préférence de 0,1 à 1 %, et mieux de 0,2 à 0,6 % du poids total de l'émulsion.

- 5 L'invention couvre également l'utilisation de la nouvelle émulsion inverse telle que décrit précédemment en cosmétique et en dermatologie.

De part l'activité des composés préférés utilisés dans la composition, la composition selon l'invention trouve une application dans la prévention et/ou le traitement des pathologies suivantes :

- 10 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la différenciation ou de la prolifération des kératinocytes ou des sébocytes notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que
- 15 l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle ;
- 2) pour traiter des troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal) ;
- 20 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ;
- 25 4) pour traiter certaines affections inflammatoires cutanées ne présentant pas de trouble de la kératinisation, telles que l'eczéma atopique et les allergies de contact ;
- 5) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets
- 30 notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires ;
- 6) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène ;
- 7) pour prévenir ou traiter les signes du vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques,

- ou toutes pathologies cutanées associées au vieillissement chronologique ou actinique ;
- 8) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures ;
- 5 9) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple ou encore l'eczéma séborrhéique ;
- 10 10) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies ;
- 11) pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux de cancers cutanés ou non présentant ou pouvant être induits pour présenter des récepteurs de vitamine D, tels que, mais sans limitation, le cancer du sein, la leucémie, les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes, les carcinomes des cellules de l'épithélium malpighien et les cancers gastro-intestinaux, les mélanomes, et l'ostéosarcome ;
- 12) pour le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite ou la polyarthrite
- 15 rhumatoïde ;
- 13) pour le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général ;
- 14) pour la prévention ou le traitement de l'alopecie de différentes origines, notamment l'alopecie due à la chimiothérapie ou aux rayonnements ;
- 15) pour le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante
- 20 immunologique ;
- 16) pour le traitement d'affections immunitaires, telles que les maladies auto-immunes (comme, mais sans limitation, le diabète sucré de type 1, la sclérose en plaques, le lupus et les affections de type lupus, l'asthme, la glomérulonéphrite, etc.), des dysfonctionnements sélectifs du système immunitaire (par exemple le SIDA) et la
- 25 prévention du rejet immun, comme les rejets de greffons (par exemple le rein, le cœur, la moelle osseuse, le foie, des îlots pancréatiques ou tout le pancréas, la peau, etc.) ou la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte ;
- 17) pour le traitement d'affections endocriniennes pouvant être traitées par des analogues de vitamine D tels que ceux modulant avantageusement la sécrétion
- 30 hormonale, par exemple, par l'augmentation de la sécrétion d'insuline ou la suppression sélective de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (par exemple dans l'insuffisance rénale chronique et l'hyperparathyroïdie secondaire) ;
- 18) pour le traitement d'affections caractérisées par une gestion anormale du calcium intracellulaire ; et



19) pour le traitement et ou la prévention des carences en vitamine D et d'autres affections de l'homéostasie des minéraux dans le plasma et les os, tel que le rachitisme, l'ostéomalacie, l'ostéoporose, notamment dans le cas des femmes ménopausées, l'ostéodystrophie rénale, les troubles de la fonction parathyroïdienne.

5

Les composés selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, ou pour freiner leur chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux sèches, pour prévenir et/ou traiter le vieillissement cutané photo-induit ou chronologique.

10

L'invention couvre également les préparations pharmaceutiques et les médicaments obtenus à partir des compositions selon l'invention.

15

La présente invention concerne donc une composition contenant au moins un actif sensible à la présence d'eau qui n'est pas la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques, caractérisée en ce que la composition est une émulsion inverse contenant une phase hydrophile dispersée glycolique ou hydroglycolique, une phase continue lipophile et un émulsionnant de HLB compris entre 2 et 7.

20

La composition selon l'invention est caractérisée en ce que l'actif est choisi parmi le groupe constitué par un rétinoïde synthétique, un dérivé de vitamine D, un dérivé de minoxidil et préférentiellement un dérivé de vitamine D, le (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol.

25

La composition selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle contient également un ou plusieurs actifs choisis parmi les isoflavonoïdes, les inhibiteurs de métalloprotéinase, les caroténoïdes, les composés anti-glycation, les inhibiteurs de NO-synthase, les vitamines, les agents desquamants, les composés augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes, les composés anti-irritants, les composés diminuant l'irritation d'origine neurogène, les composés myorelaxants et les dépigmentants.

30

La composition selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,001 et 20% en poids de l'actif sensible à la présence d'eau, par rapport au poids total de la composition et plus particulièrement la composition contient entre 0,01 et 4% en poids de dérivés de vitamine D, par rapport au poids total de la composition.

5

La composition selon l'invention est caractérisée en ce que l'émulsifiant est un émulsifiant siliconé, choisi parmi le laurylméthicone copolyol, le cétyl diméthicone copolyol, un mélange de diméthicone copolyol et cyclométhicone ou un mélange de cétyl diméthicone copolyol avec du polyglycéryl-4 isostéarate et de l'hexyl laurate.

10

La composition selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle contient également un co-émulsifiant ayant une HLB supérieure à 6, qui est, de préférence le cétéareth-20.

15 Dans les compositions selon l'invention, la proportion volumique de glycol, par rapport au volume total de la phase dispersée, se situe entre 10 et 100%, le glycol étant de préférence choisi parmi le propylène glycol, l'hexylène glycol, le dipropylène glycol, le PEG 400.

20 La composition selon l'invention est caractérisée en ce que l'activité en eau de la phase hydrophile dispersée est inférieure à 0,85.

L'invention concerne également une composition cosmétique ou dermatologique pour application topique sur la peau, les phanères et/ou les muqueuses, sous forme d'une émulsion inverse contenant une phase hydrophile glycolique ou hydroglycolique dispersée et une phase continue lipophile, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un milieu physiologiquement acceptable, exprimé en pourcentage en poids :

- 25
- de 0,001 à 5% , d'un actif sensible à la présence d'eau, autre que la DHEA et/ou de ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques
  - de 30 à 100% de glycols,
  - 30 - de 0,5 à 8% d'émulsifiant de HLB compris entre 2 et 7,
  - de 0% à 5% de coémulsifiant de HLB supérieur à 6,
  - de 0 à 50% d'eau, par exemple de 0 à 20% d'eau.

35 L'invention concerne également une composition qui est une émulsion triple de type phase hydrophile/phase lipophile/phase hydrophile comportant une phase hydrophile

externe, et une phase lipophile constituant avec une phase hydrophile interne une émulsion inverse, caractérisée en ce que l'émulsion inverse est une composition selon l'invention telle que définie précédemment.

- 5 L'invention concerne l'utilisation d'une composition selon l'invention pour la prévention ou le traitement :
- des affections dermatologiques liées à un désordre de la différenciation ou de la prolifération des kératinocytes ou des sébocytes ;
  - des troubles de la kératinisation ;
  - 10 - des affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique ;
  - des affections inflammatoires cutanées ne présentant pas de trouble de la kératinisation ;
  - des proliférations dermiques ou épidermiques ;
  - 15 - des désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène ;
  - des signes du vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies cutanées associées au vieillissement chronologique ou actinique ;
  - 20 - des troubles de la cicatrisation et des vergetures ;
  - des troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple ou encore l'eczéma séborrhéique ;
  - des affections dermatologiques à composante immunologique.
- 25 Plus particulièrement, l'invention concerne l'utilisation d'une composition selon l'invention pour la prévention ou le traitement des acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, des acnés nodulokystiques, conglobata, des acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle, des ichtyoses, des états ichtyosiformes, de la maladie de Darier, des kératodermies
- 30 palmoplantaires, des leucoplasies et des états leucoplasiformes, du lichen cutané ou muqueux (buccal), des différentes formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, de rhumatisme psoriatique, et de l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale.

L'invention concerne également les compositions à titre de médicament pour le traitement ou la prévention des pathologies cités précédemment.

L'invention sera maintenant illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

5

**EXEMPLE 1 : Solubilité du dérivé de Vitamine D dans différents excipients**

Dans le tableau ci dessous, figurent les résultats de solubilité du (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol, analogue de vitamine D

10 dans divers excipients :

Solution	Concentration en % (p/p)
Propylène glycol	6,7
Ethanol Rectapur	23,3
Transcutol	27,0
Eutanol G	0,5
Miglyol 812	0,4
Tegosoft TN	0,3
Crodamol IPP	0,2
PEG 400	17,8
pH 4	< 0,05
pH 7	< 0,05
Silicone DC 200	< 0,05
Primol 352	< 0,05
Marcol 172	< 0,05
Glycérine	< 0,05
Cétiol SN	< 0,1

Ces solubilités maximales du(4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol, analogue de vitamine D ont été mesurées après 12h  
 15 d'agitation au barreau aimanté, à température ambiante, avec un excès de principe actif dans l'excipient à analyser. La suspension est ensuite filtrée (1.2µm) puis le filtrat est dosé en HPLC.

**EXEMPLES 2 à 10 : méthodes de préparation**

- Dans les compositions ci-après (Exemples 2 à 10) les proportions des différents  
5 constituants sont exprimées en pourcentages en poids, sauf indication contraire. Les  
composés actifs utilisés sont les suivants:

Composé 1 : le (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-  
4,6-dien-3-ol ;

- 10 Composé 2 : le {5-[6,2'-Diethyl-4'-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-biphenyl-3-yloxymethyl]-2-  
hydroxymethyl-phenyl}-methanol ;

Composé 3 : le {4-[6-Ethyl-4'-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-2'-propyl-biphenyl-3-  
yloxymethyl]-2-hydroxymethyl-phenyl}-methanol.

- 15 Les compositions des exemples 2 et 3 sont préparées de la façon suivante :

**Phase grasse A**

- Peser les constituants de la phase grasse (A) : Mirasil CM5, Primol 352, Cetiol SN, Eumulgin B2, DC Emulsifier 10, Butylhydroxytoluène.
- 20 - Chauffer à 55°C sous agitation défloculeuse à 200 tr/min.

**Phase B**

- Chauffer le PEG 400 à 55°C.
- Peser et introduire le composé actif dans le PEG 400 sous agitation au barreau aimanté (vitesse 5).

- 25 **Pré-Emulsification**

Introduire lentement la phase active (B) dans la phase grasse (A), sous agitation à 1000 tr/min, et 55°C.

**↳ Refroidissement**

Laisser sous agitation (800 – 1000 tr/min) jusqu'à température ambiante (TA).

- 30 **Phase C**

Solubiliser le MgSO<sub>4</sub> dans l'eau et sous agitation au barreau aimanté.

**Ajout de la phase D**

A TA, additionner la phase D : Ethanol Rectapur, à la phase C.

**Emulsification**

Introduire lentement la phase aqueuse (C+D) dans la pré-émulsion, sous agitation 1500 tr/min.

Les compositions des exemples 4 à 9 sont préparées de la façon suivante :

5

Préparation de la Phase A :

Les constituants hydrophobes sont mélangés et chauffés à 50°C.

Préparation de la Phase B1 :

Le composé actif est solubilisé dans le Propylène Glycol.

10 Préparation de la Phase B2 :

L'électrolyte (MgSO<sub>4</sub> ou NaCl) est dissout dans l'eau.

Additionner les Phases B2 et B3 à la phase B1 et chauffer à 50°C.

La Phase B est incorporée à la Phase A sous agitation mécanique modérée.

15 L'exemple 10 est préparé de la façon suivante :

Préparation de la Phase A :

Les constituants hydrophobes sont mélangés et chauffés à 50°C.

Préparation de la Phase B :

20 Le composé 2 est solubilisé dans le Propylène Glycol à 55°C.

La Phase B est incorporée à la Phase A sous agitation mécanique modérée à 50°C.

Préparation de la Phase C :

L'électrolyte est dissout dans l'eau. Puis l'éthanol est incorporé.

Cette phase est introduite à température ambiante dans l'émulsion sous agitation

25 modérée.

**Exemple 2 : Composition**

Phase A

	Mirasil CM 5	6,00%
30	Primol 352	3,00%
	Cetiol SN	7,00%
	Eumulgin B2	1,00%
	DC Emulsifier 10	3,00%
	Butylhydroxytoluène	0,10%

35 Phase B

	PEG 400	58,40%
	Composé 1	0,30%
	<u>Phase C</u>	
	Eau Purifiée	14,00%
5	Magnésium Sulfate, 7H <sub>2</sub> O	1,00%
	<u>Phase D</u>	
	Ethanol Rectapur	5,00%

### **Exemple 3 : Composition**

10	<u>Phase A</u>	
	Mirasil CM 5	6,00%
	Primol 352	3,00%
	Cetiol SN	7,00%
	Eumulgin B2	1,00%
15	DC Emulsifier 10	3,00%
	Butylhydroxytoluène	0,10%
	<u>Phase B</u>	
	Propylène Glycol	58,40%
	Composé 1	0,30%
20	<u>Phase C</u>	
	Eau Purifiée	14,00%
	Magnésium Sulfate, 7H <sub>2</sub> O	1,00%
	<u>Phase D</u>	
	Ethanol Rectapur	5,00%

25

### **Exemple 4 : composition**

	<u>Phase A</u>	
	Emulsifier 10 (lauryl methicone copolyol)	5.00 %
	Cyclomethicone	15.00 %

Huile de paraffine légère	15.00 %
Alcool cétoestéarylique	3.00 %

**Phase B1**

Propylène Glycol	19.00 %
5 Dipropylène Glycol	32.00 %
Glycérine	10.00 %
Composé 1	1.00 %

**Exemple 5 : Composition**10 **Phase A**

Emulsifier 10 (lauryl methicone copolyol)	3.00 %
Cyclométhicone	10.00 %
Huile de Paraffine	10.00 %
Céteareth-20	1.00 %

15 **Phase B1**

Propylène Glycol	75.00 %
Composé 1	1.00 %

**Exemple 6 : Composition**20 **Phase A**

Emulsifier 10 (lauryl methicone copolyol)	3.00 %
Cyclométhicone	10.00 %
Cétéaryl isononanoate	7.00 %
Huile de Paraffine	3.00 %
25 Cétéareth-20	1.00 %

**Phase B1**

Propylène Glycol	58.00 %
Composé 2	2.00 %

**Phase B2**

30 Eau	10.00 %
MgSO4	1.00 %

**Phase B3**

Ethanol	5.00 %
---------	--------

35 **Exemple 7 : Composition**



<u>Phase A</u>		
	Emulsifier 10 (lauryl methicone copolyol)	3.00 %
	Cyclomethicone	15.00 %
	C12-C15 Alkyl Benzoate	15.00 %
5	<u>Phase B1</u>	
	Propylène Glycol	56.00 %
	Composé 3	1.00 %
	<u>Phase B2</u>	
	Eau	10.00 %
10	<u>Exemple 8 : Composition</u>	
	<u>Phase A</u>	
	Diméthicone copolyol et Cyclométhicone	3.00 %
	Cyclométhicone	10.00 %
15	Cétéaryl Isononanoate	7.00 %
	Huile de Paraffine	3.00 %
	Cétéareth-20	1.00 %
	Stéarate de Zinc	1.00 %
	<u>Phase B1</u>	
20	Propylène Glycol	48.00 %
	Composé 3	1.00 %
	<u>Phase B2</u>	
	Eau	20.00 %
	NaCl	1.00 %
25	<u>Phase B3</u>	
	Ethanol Rectapur	5.00 %
	<u>Exemple 9 : Composition</u>	
	<u>Phase A</u>	
30	Alkylméthicone copolyol	3.00 %
	Cyclomethicone	10.00 %
	Cetearyl Isononanoate	7.00 %
	Huile de Paraffine	3.00 %
	Ceteareth-20	1.00 %
35	<u>Phase B1</u>	

	Propylène Glycol	49.30 %
	Composé 1	1.00 %
	<u>Phase B2</u>	
	Eau	20.00 %
5	MgSO4	0.70 %
	<u>Phase B3</u>	
	Ethanol	5.00 %

### Exemple 10 : Composition

10	<u>Phase A</u>	
	Alkylmethicone copolyol	3.00 %
	Cyclomethicone	6.00 %
	Cetearyl isononaoate	7.00 %
	Huile de Paraffine	3.00 %
15	Ceteareth-20	1.00 %
	B.H.T	0.10 %
	<u>Phase B</u>	
	Propylene Glycol	58.40 %
	Composé 2	1.50 %
20	<u>Phase C</u>	
	Eau	14.00 %
	Electrolytes	1.00 %
	Ethanol	5.00 %

### REVENDEICATIONS

1. Composition contenant au moins un actif sensible à la présence d'eau qui n'est pas la DHEA et/ou ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques,  
5 caractérisée en ce que la composition est une émulsion inverse contenant une phase hydrophile dispersée glycolique ou hydroglycolique, une phase continue lipophile et un émulsionnant de HLB compris entre 2 et 7.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'actif est choisi parmi  
10 le groupe constitué par un rétinol synthétique, un dérivé de vitamine D, un dérivé de minoxidil.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'émulsionnant est un  
15 émulsionnant siliconé.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'émulsionnant est  
choisi parmi le laurylméthicone copolyol, le cétyl diméthicone copolyol, un mélange  
de diméthicone copolyol et cyclométhicone ou un mélange de cétyl diméthicone  
20 copolyol avec du polyglycéryl-4 isostéarate et de l'hexyl laurate.
5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle  
contient également un co-émulsionnant ayant une HLB supérieure à 6.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que le co-émulsionnant  
25 est le cétéareth-20.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la  
proportion volumique de glycol, par rapport au volume total de la phase dispersée,  
se situe entre 10 et 100%.
- 30 8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que en ce  
que la phase dispersée comprend au moins un glycol choisi parmi le propylène  
glycol, l'hexylène glycol, le dipropylène glycol, le PEG 400.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'activité en eau de la phase hydrophile dispersée est inférieure à 0,85.
10. Composition cosmétique ou dermatologique pour application topique sur la peau, les phanères et/ou les muqueuses, sous forme d'une émulsion inverse contenant une phase hydrophile glycolique ou hydroglycolique dispersée et une phase continue lipophile, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un milieu physiologiquement acceptable, exprimé en pourcentage en poids :
- de 0,001 à 5% , d'un actif sensible à la présence d'eau autre que la DHEA et/ou de ses précurseurs ou dérivés chimiques et/ou biologiques,
  - de 30 à 100% de glycols,
  - de 0,5 à 8% d'émulsifiant de HLB compris entre 2 et 7,
  - de 0% à 5% de coémulsifiant de HLB supérieur à 6,
  - de 0 à 50% d'eau, par exemple de 0 à 20% d'eau.
11. Composition qui est une émulsion triple de type phase hydrophile/phase lipophile/phase hydrophile comportant une phase hydrophile externe, et une phase lipophile constituant avec une phase hydrophile interne une émulsion inverse, caractérisée en ce que l'émulsion inverse est une composition telle que définie dans l'une des revendications 1 à 10.
12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle contient également un ou plusieurs actifs choisis parmi les dérivés de vitamine D, les isoflavonoïdes, les inhibiteurs de métalloprotéinase, les caroténoïdes, les composés anti-glycation, les inhibiteurs de NO-synthase, les vitamines, les agents desquamants, les composés augmentant la synthèse des glycosaminoglycanes, les composés anti-irritants, les composés diminuant l'irritation d'origine neurogène, les composés myorelaxants et les dépigmentants.
13. Composition selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle contient un dérivé de vitamine D.
14. Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle contient un dérivé de Vitamine D choisi parmi le (4E,6E)-7-[3-(3,4-Bis-hydroxyméthyl-benzyloxy)-phenyl]-3-éthyl-nona-4,6-dien-3-ol.

15. Composition selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,001 et 20% en poids de l'actif sensible à la présence d'eau, par rapport au poids total de la composition.
- 5
16. Composition selon la revendication 19 caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,01 et 4% en poids de dérivés de vitamine D par rapport au poids total de la composition.
- 10 17. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement :
- des affections dermatologiques liées à un désordre de la différenciation ou de la prolifération des kératinocytes ou des sébocytes ;
  - 15 - des troubles de la kératinisation ;
  - des affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique ;
  - des affections inflammatoires cutanées ne présentant pas de trouble de la kératinisation ;
  - 20 - des proliférations dermiques ou épidermiques ;
  - des désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène ;
  - des signes du vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies cutanées associées au vieillissement chronologique ou actinique ;
  - 25 - des troubles de la cicatrisation et des vergetures ;
  - des troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple ou encore l'eczéma séborrhéique ;
  - des affections dermatologiques à composante immunologique.
- 30
18. Utilisation d'une composition selon la revendication 17, caractérisée en ce que les affections dermatologiques liées à un désordre de la différenciation ou de la prolifération des kératinocytes ou des sébocytes concernent les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata,

les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle.

19. Utilisation selon la revendication 17, caractérisée en ce que les troubles de la  
5 kératinisation concernent les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal).

20. Utilisation selon la revendication 17, caractérisée en ce que les affections  
10 dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique concernent toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, le rhumatisme psoriatique, et l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou l'hypertrophie gingivale.

15 21. Utilisation selon la revendication 17, caractérisée en ce que les proliférations dermiques ou épidermiques peuvent être bénignes ou malignes, d'origine non virale ou d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et en ce  
20 que les proliférations peuvent être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires.

22. Composition selon l'une des revendications 1 à 16 à titre de médicament.



# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 630409  
FR 0301349

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	EP 0 779 071 A (L'OREAL) 18 juin 1997 (1997-06-18)  * revendications 1-3,8,15-17 * * page 3, ligne 47 - ligne 55 * * page 4, ligne 15 - ligne 21 * * exemples 1,2 *	1-4, 7-12,15, 17-22	A61K7/48 A61K31/59 A61P17/00 A61P31/12 A61P37/00 B01F3/08
X	WO 02 096571 A (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 5 décembre 2002 (2002-12-05) * revendications 1,5,6 * * page 11, dernier alinéa - page 12, alinéa 4 * * page 14, dernier alinéa * * page 25, alinéa 3 * * exemples 1-7 *	1-10,12, 15,17-22	
A	EP 1 097 744 A (DOW CORNING) 9 mai 2001 (2001-05-09) * le document en entier *	1-22	
A	EP 0 042 827 A (AKTIEBOLAGET DRACO) 30 décembre 1981 (1981-12-30) * le document en entier *	1-22	<div>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</div> A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
30 octobre 2003		Ventura Amat, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0301349 FA 630409**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.  
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 30-10-2003  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 779071 A	18-06-1997	FR 2742354 A1	20-06-1997
		AT 187638 T	15-01-2000
		BR 9604695 A	23-06-1998
		CN 1164561 A ,B	12-11-1997
		DE 69605639 D1	20-01-2000
		DE 69605639 T2	13-04-2000
		EP 0779071 A1	18-06-1997
		ES 2142559 T3	16-04-2000
		JP 3202173 B2	27-08-2001
		JP 9175932 A	08-07-1997
		US 5935588 A	10-08-1999
WO 02096571 A	05-12-2002	WO 02096571 A2	05-12-2002
		US 2002197228 A1	26-12-2002
EP 1097744 A	09-05-2001	US 6080394 A	27-06-2000
		EP 1097744 A1	09-05-2001
		JP 2001192459 A	17-07-2001
		US 6177071 B1	23-01-2001
		US 6221927 B1	24-04-2001
EP 42827 A	30-12-1981	DD 159736 A5	06-04-1983
		DK 262681 A	20-12-1981
		EP 0042827 A2	30-12-1981
		ES 8203605 A1	16-07-1982
		FI 811745 A	20-12-1981
		GR 74568 A1	29-06-1984
		JP 57031700 A	20-02-1982
		NO 812075 A	21-12-1981
		PT 73215 A ,B	01-07-1981
		SE 8004580 A	20-12-1981
		US 4363806 A	14-12-1982
		ZA 8103465 A	30-06-1982

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82